



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

DANIEL LAHAN MARTINS

**MEDIDAS QUANTITATIVAS DE HIPERVASCULARIZAÇÃO ARTERIAL E
“WASHOUT” EM TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA COMO
PREDITORES DE INVASÃO MICROVASCULAR DO CARCINOMA
HEPATOCELULAR**

***PREDICTION OF MICROVASCULAR INVASION OF HEPATOCELLULAR
CARCINOMA USING QUANTITATIVE PARAMETERS IN DYNAMIC
CONTRAST-ENHANCED COMPUTED TOMOGRAPHY***

CAMPINAS

2018

DANIEL LAHAN MARTINS

**MEDIDAS QUANTITATIVAS DE HIPERVASCULARIZAÇÃO ARTERIAL E
“WASHOUT” EM TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA COMO
PREDITORES DE INVASÃO MICROVASCULAR DO CARCINOMA
HEPATOCELULAR**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de Campinas –
UNICAMP como parte dos requisitos exigidos
para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientadora: Prof. Dra. Elaine Cristina de Ataíde

Co-orientador: Prof. Dr. Nelson Marcio Gomes Caserta

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO ALUNO
DANIEL LAHAN MARTINS, E ORIENTADO PELA
PROF. DRA. ELAINE CRISTINA DE ATAÍDE

CAMPINAS

2018

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4691-7634>

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

M366m Martins, Daniel Lahan, 1978-
Medidas quantitativas de hipervascularização arterial e "washout" em tomografia computadorizada como preditores de invasão microvascular do carcinoma hepatocelular / Daniel Lahan Martins. – Campinas, SP : [s.n.], 2018.

Orientador: Elaine Cristina de Ataíde.

Coorientador: Nelson Marcio Gomes Caserta.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Carcinoma hepatocelular. 2. Tomografia computadorizada. 3. Transplante de fígado. 4. Hepatectomia. 5. Prognóstico. I. Ataíde, Elaine Cristina de, 1978-. II. Caserta, Nelson Marcio Gomes, 1951-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Prediction of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma using quantitative parameters in dynamic contrast-enhanced computed tomography

Palavras-chave em inglês:

Hepatocellular carcinoma

Computed tomography

Liver transplantation

Hepatectomy

Prognosis

Área de concentração: Ciências da Cirurgia

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

Elaine Cristina de Ataíde [Orientador]

Giuseppe D'Ippolito

Wellington Andraus

Claudio Saddy Rodrigues Coy

João José Fagundes

Data de defesa: 12-12-2018

Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

DANIEL LAHAN MARTINS

ORIENTADOR: ELAINE CRISTINA DE ATAÍDE

COORDINADOR: NELSON MARCIO GOMES CASERTA

MEMBROS:

1. PROF. DR. ELAINE CRISTINA DE ATAÍDE

2. PROF. DR. GIUSEPPE D'IPPOLITO

3. PROF. DR. WELLINGTON ANDRAUS

4. PROF. DR. CLAUDIO SADDY RODRIGUES COY

5. PROF. DR. JOÃO JOSÉ FAGUNDES

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 12/12/2018

DEDICATÓRIA

Aos meus amados filhos, Gabriel e Guilherme, razão de todo dia.

À minha amada esposa Bruna, pelo amor, dedicação e companheirismo; e por todos os momentos que passamos juntos.

Aos meus pais, Douglas e Sônia, pelo amor incondicional, pela dedicação da vida à família e pelos exemplos que nortearam meu caminho.

Aos meus irmãos, Lucila e Lucas, pelo amor, amizade e apoio.

AGRADECIMENTOS

À **Prof^a. Dr^a. Elaine Cristina de Ataíde**, por ter aceitado ser minha orientadora e pelo constante apoio durante esta empreitada. Pela confiança profissional depositada e pela parceria na condução dos pacientes, que permite contínuo crescimento profissional.

Ao **Prof. Dr. Nelson Marcio Gomes Caserta**, por ter aceitado me orientar, pelos ensinamentos durante todas as etapas da minha formação como Radiologista, pela confiança e também pelas constantes oportunidades e estímulos na carreira acadêmica.

À **Prof^a. Dr^a. Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin**, pela confiança depositada; pelo incentivo e apoio a seguir como pós-graduando. Com a sua competência, fez tornar fácil uma tarefa tão trabalhosa.

À **Prof^a. Dr^a. Irene Harumi Kamata Barcelos**, pelas valiosas contribuições durante a revisão deste trabalho e pelos constantes ensinamentos de Radiologia ao longo de toda a minha formação.

Aos meus demais **Professores de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Departamento de Radiologia da Unicamp**, pela minha formação:

- **Prof^a. Dr^a. Andreia Vasconcellos Faria**
- **Prof^a. Dr^a. Beatriz Regina Alvares**
- **Prof^a. Dr^a. Elisa Maria de Brito Pacheco**

- **Prof^a. Dr^a. Inês C. M. Rodrigues Pereira**
- **Prof. Dr. Jamal Baracat**
- **Prof. Dr. Livio Nanni**
- **Prof^a. Dr^a. Verônica de Araújo Zanardi**
- **Dr. André Meneghetti Martins**
- **Dr^a. Ângela Fonseca Jorge**
- **Dr. Antonio Cesar Marques Whitaker**
- **Dr. Daniel Miranda Ferreira**
- **Dr^a. Elza Maria Figueira Pedreira Cerqueira**
- **Dr. João Maurício Carrasco Altemani**
- **Dr. José Ribeiro de Menezes Netto**
- **Dr. Sérgio Luiz Marques dos Santos**

Às patologistas, **Dr^a. Larissa Bastos Eloy da Costa** e **Prof^a. Dr^a. Cecília Amélia Fazzio Escanhoela**, pelo auxílio nas questões relacionadas aos exames anatomopatológicos.

Ao **Dr. Adilson Prando**, pelo exemplo de profissionalismo, ética e dedicação; pelo estímulo a sempre buscar precisão e qualidade para ser um profissional constantemente melhor; pelo incentivo à carreira de Ensino.

À **Prof^a. Dr^a. Claudia da Costa Leite**, pela oportunidade de realizar especialização no setor de Ressonância Magnética do INRAD-HCFMUSP.

Ao **Dr. Roberto Blasbalg** e ao **Dr. Ronaldo Hueb Baroni**, pela oportunidade e pelos valiosos ensinamentos durante a minha especialização em ressonância magnética do abdome no INRAD-HCFMUSP.

Aos **pacientes** com carcinoma hepatocelular.

*Meu filho, aceita a instrução desde teus
jovens anos; ganharás uma sabedoria que
durará até a velhice.*

*Vai ao encontro dela, como aquele que
lavra e semeia, espera pacientemente seus
excelentes frutos.*

ECLESIÁSTICO 6,18-19

RESUMO

Introdução: A invasão microvascular do carcinoma hepatocelular (CHC) é sabidamente um fator que influencia negativamente o prognóstico do paciente submetido a ressecção cirúrgica.

Objetivo: Avaliar se dados quantitativos do estudo dinâmico pelo meio de contraste da tomografia computadorizada (TC) pode ser utilizado para prever invasão microvascular (IMV) no CHC.

Material e métodos: Foi realizada análise retrospectiva dos dados das TC e exames anatomopatológicos (AP) das lesões com CHCs em pacientes submetidos a transplante ou ressecção hepática de março de 2010 a novembro de 2017. Duzentas lesões diagnosticadas como CHCs de 125 pacientes foram analisadas pelo mesmo radiologista experiente, de modo cego em relação ao resultado do AP. Regiões de interesse (ROI) foram obtidas das lesões tumorais e de áreas do fígado adjacente nas imagens pré-contraste, fases arterial, portal e de equilíbrio da TC pré-operatória. Os padrões quantitativos de realce e de desimpregnação (“washout”) foram comparados com a presença histológica de IMV. Foram estudadas a *diferença de atenuação - DA* nas fases arterial, portal e de equilíbrio (definida como a diferença entre a atenuação da lesão e a atenuação do parênquima hepático adjacente nas fase arterial, portal e de equilíbrio, respectivamente), a *razão de atenuação - RA* nas fases portal e de equilíbrio (definida como 100 x razão de atenuação do parênquima hepático adjacente e da lesão nas fases portal e equilíbrio, respectivamente) e a *razão de washout relativo - RWR* nas fases portal e de equilíbrio (definidas como 100 x razão da diferença de atenuação da fase arterial

para a portal ou da fase arterial para a de equilíbrio, respectivamente) entre CHCs com IMV e aqueles sem IMV. Para estudo dos parâmetros foi utilizado o método das Equações de Estimativas Generalizadas - EEG (Generalized Estimating Equations-GEE). Para avaliação da acurácia dos parâmetros e determinação de ponto de corte para discriminar a IMV foi utilizada a curva ROC para medidas repetidas. O nível de significância adotado foi 5%.

Resultados: Dos 200 CHCs, 77 (38,5%) tinham IMV. Nenhum dos parâmetros quantitativos pela TC foram preditivos de IMV. Não houve diferença estatisticamente significativa da *razão de atenuação* (RA) entre CHCs com IMV e aqueles sem IMV tanto nas fases portal (RA de 114,70 para aqueles com IMV e de 115,89 para aqueles sem IMV) como na fase de equilíbrio (RA de 126,74 para aqueles com IMV e de 128,20 para aqueles sem IMV). Também não houve diferença significativa na *razão de washout relativo* (RWR) nas fases portal e de equilíbrio entre CHCs com IMV e aqueles sem IMV (RWR de 15,08 para aqueles com IMV e de 8,20 para aqueles sem IMV na análise da fase portal; RWR de 31,45 para aqueles com IMV e de 26,31 para aqueles sem IMV na análise da fase de equilíbrio). A Diferença de Atenuação (DA) em nódulos com IMV e sem IMV também não teve diferença estatística significativa (DA de 35,28 para aqueles com IMV e de 29,62 para aqueles sem IMV na fase arterial; DA de -8,56 para aqueles com IMV e -8,39 nos sem IMV na fase portal; DA de -14,56 nos nódulos com IMV e -14,81 naqueles sem IMV para a fase de equilíbrio).

Conclusão: Não houve relação dos parâmetros quantitativos da TC dinâmica pelo meio de contraste e a invasão microvascular dos CHCs. As características estudadas não foram úteis como fatores preditivos de invasão microvascular.

Palavras-chave: Carcinoma Hepatocelular; Tomografia Computadorizada; Transplante de Fígado; Hepatectomia; Prognóstico.

ABSTRACT

Background: Microvascular invasion (MVI) is well known to negatively influence outcomes following surgical treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). The aim of this study was to investigate whether quantitative measurements of dynamic computed tomography (CT) could be useful in predicting MVI in HCC.

Methods: We retrospectively reviewed CT data and anatomopathological reports from focal liver lesions with HCC in patients who underwent to liver transplantation (LT) or surgical resection (SR) from march 2010 to november 2017. Two hundred surgically HCCs from 125 consecutive patients were blindly analyzed by a radiologist, without knowledge of the pathologic results. Regions of interest (ROIs) of lesions and areas of adjacent liver were quantitatively measured on pre-contrast, arterial, portal, and equilibrium phase images. The following enhancement profiles were analyzed: *Attenuation change* (AC), considered as the difference between the attenuation of lesion and the adjacent liver, calculated in all phases (arterial, portal and equilibrium); *Percentage attenuation ratio* (PAR), defined as $100 \times$ attenuation ratio from adjacent liver parenchyma and the lesion, calculated in portal and equilibrium phases; *Relative washout ratio* (RWR) of portal and equilibrium phases, defined as $100 \times$ attenuation difference ratio from arterial to portal phase or attenuation difference ratio from arterial to equilibrium phase, respectively. Enhancement profiles were compared with histopathological references of MVI. *Generalized Estimating Equations* (GEE) were used to parameters analysis. To evaluate accuracy and to determine cutoff values to discriminate MVI among the CT parameters, receiver operating characteristic (ROC) curve for repeated measures was performed. A p value < 0.05 was considered to indicate a significant difference.

Results: Of the 200 HCCs, 77 (38,5%) had evidence of MVI on histopathological analysis. None of CT quantitative parameters were predictive of MVI. There was no statistically significant difference in percentage attenuation ratio (PAR) between HCCs with MVI and those without MVI in portal (median attenuation ratio, 114.70 for MVI and 115.89 for no-MVI) or equilibrium (median attenuation ratio, 126.74 for MVI and 128.20 for no-MVI) phases. There was also no statistically significant difference in relative washout ratio (RWR) on portal and equilibrium phases between HCCs with MVI and those without MVI (relative washout, 15.08 for MVI and 8.20 for no-MVI on portal phase, and 31.45 for MVI and 26.31 for no-MVI on equilibrium phase). Attenuation change (AC) in nodules with and those without MVI also had no statistically significant difference (attenuation change, 35.28 for MVI and 29.62 for no-MVI on arterial phase, -8.56 for MVI and -8.39 for no-MVI on portal phase, and -14.56 for MVI and -14.81 for no-MVI on equilibrium phase).

Conclusion: There was no relation of preoperatively dynamic CT quantitative parameters with prediction of MVI for HCCs. All tumor characteristics studied failed as predictive factors of MVI.

Keywords: Hepatocellular Carcinoma; Computed Tomography; Liver Transplantation; Hepatectomy; Prognosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

1. Figura 1 - Cortes axiais de TC demonstrando carcinoma hepatocelular e o posicionamento das Regiões de interesse (ROIs) nas fases pré-contraste, arterial, portal e de equilíbrio 32
2. Gráfico 1 – Curva ROC analisando o tamanho do nódulo em relação a invasão microvascular 39
3. Gráfico 2 – Curva ROC analisando a “razão de atenuação” do nódulo na fase portal em relação a invasão microvascular 40
4. Gráfico 3 – Curva ROC analisando a “razão de atenuação” do nódulo na fase de equilíbrio em relação a invasão microvascular 40
5. Gráfico 4 – Curva ROC analisando a “razão de washout relativo” do nódulo na fase portal em relação a invasão microvascular 41
6. Gráfico 5 – Curva ROC analisando a “razão de washout relativo” do nódulo na fase de equilíbrio em relação a invasão microvascular 41
7. Gráfico 6 – Curva ROC analisando a “diferença de atenuação” do nódulo na fase arterial em relação a invasão microvascular 42
8. Gráfico 7 – Curva ROC analisando a “diferença de atenuação” do nódulo na fase portal em relação a invasão microvascular. 42
9. Gráfico 8 – Curva ROC analisando a “diferença de atenuação” do nódulo na fase de equilíbrio em relação a invasão microvascular 43

10. Gráfico 9 – Análise comparativa de todos os parâmetros quantitativos relacionados às características de realce dos CHCs com e sem invasão microvascular	43
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------

LISTA DE TABELAS

1. Tabela 1 – Análise descritiva e comparação entre presença ou não de invasão microvascular 37
2. Tabela 2 – Resultados das regressões logísticas univariadas para estudo dos fatores que discriminam a invasão microvascular 38
3. Tabela 3: Análise comparativa dos parâmetros quantitativos dos padrões de realce dos nódulos com e sem invasão microvascular 39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADC	Apparent diffusion coefficient
AP	Anatomopatológico
AUC	<i>Area under the curve</i>
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CHC	Carcinoma hepatocelular
cm	centímetro
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DA	Diferença de atenuação
DDT	Diretrizes diagnósticas e terapêuticas
DWI	<i>Diffusion-weighted imaging</i>
EEG	Equações de estimativas generalizadas
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
GE	General Electric
HBV	Vírus da hepatite B
HC	Hospital de Clínicas
HCV	Vírus da hepatite C
I	Iodo
IMV	Invasão microvascular
kg	quilograma
MELD	<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>
mg	miligrama
ml	mililitros
NAFLD	Doença hepática gordurosa não-alcoólica

PACS	<i>Picture Archiving and Communication System</i>
RA	Razão de atenuação
RM	Ressonância magnética
RNI	Razão normalizada internacional de tempo de protrombina
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
ROI	<i>Region of interest</i>
RWR	Razão de <i>washout</i> relativo
s	segundo
TC	Tomografia computadorizada
UH	Unidades Hounsfield
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
UTH	Unidade de Transplante Hepático

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	21
2. OBJETIVOS	26
2.1. Objetivo principal	26
2.2. Objetivos específicos	26
3. MATERIAL E MÉTODOS	27
3.1. Desenho do estudo	27
3.2. Local de execução	27
3.3. Seleção de sujeitos	28
3.3.1. Critérios de inclusão	28
3.3.2. Critérios de exclusão	28
3.3.3. População estudada	28
3.4. Tomografia computadorizada - técnica	29
3.5. Dados tomográficos analisados	30
3.6. Aspectos éticos da pesquisa	32
3.7. Análise estatística	33
4. RESULTADOS	35
4.1. Avaliação geral da população	35
4.2. Parâmetros tomográficos quantitativos	35
5. DISCUSSÃO	44
6. CONCLUSÃO	49
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
8. ANEXOS	57

1. INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o tumor primário hepático mais comum, sendo a 5^a neoplasia mais comum, com incidência de 10,1 casos a cada 100.000 habitantes por ano, estimativa mundial de 841.080 novos casos, e a 4^a causa de morte entre as neoplasias, com 781.631 mortes em 2018¹.

No Brasil, de acordo com dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), foram registrados 44.541 casos de morte por CHC entre 2011 e 2015 e 5.487 pacientes foram diagnosticados com CHC entre julho de 2014 e junho de 2015².

Tanto as taxas de incidência como de mortalidade são 2 a 3 vezes maiores em homens na maioria das regiões do mundo¹.

O CHC é tido como a principal causa de morte em pacientes cirróticos, e estima-se que a sua incidência irá crescer no futuro³.

Os principais fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de CHC são infecções crônicas pelo vírus da hepatite B (HBV) ou pelo vírus da hepatite C (HCV), alimentos contaminados por aflatoxinas, ingestão excessiva de álcool, obesidade, tabagismo e diabetes tipo 2. Os fatores de risco variam de região para região, sendo que nos países do oriente predomina infecção crônica pelo HBV e no ocidente infecção crônica pelo HCV⁴.

Apesar do CHC ser historicamente menos comum no Brasil, há registros do aumento do número de casos de CHC assim como nos países do ocidente, atribuído ao aumento dos casos de doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), causada por obesidade, diabetes tipo 2, síndrome metabólica e pela ingestão excessiva de álcool⁵⁻¹⁰.

Há pouco mais de uma década, os tumores hepáticos eram diagnosticados em fases avançadas. Com a evolução dos métodos de rastreamento e diagnóstico por imagem, estes doentes vêm sendo encaminhados aos centros especializados mais precocemente.

Atualmente, cerca de 40% dos doentes têm seu diagnóstico firmado na fase assintomática, através de programas de detecção precoce do CHC^{3,11,12}.

Muitas organizações profissionais pelo mundo tem desenvolvido diretrizes para pacientes cujo risco de desenvolver CHC é suficientemente alto a ponto de programas de vigilância serem considerados custo-efetivos¹³⁻¹⁶. Embora haja sobreposição significativa entre as diferentes diretrizes, há variações em relação às recomendações dos programas de vigilância, principalmente em relação à população que deve ser rastreada.

No Brasil existem as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDTs) do câncer do fígado, publicadas pelo Ministério da Saúde em 2012, que determinam os mesmos procedimentos recomendados por protocolos internacionais como o da Associação Americana para Estudo de Doenças do Fígado^{3,17}.

Segundo essas diretrizes, o rastreamento de pacientes portadores de HBV, HCV e cirróticos compensados deve ser feito por ultrassonografia hepática semestral. Identificado nódulo hepático, deve-se realizar tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM), ambas com meio de contraste venoso, incluindo fases arterial, portal e de equilíbrio (estudo dinâmico hepático).

Diferente de muitos tumores, os métodos de diagnóstico por imagem detectam CHC com especificidade semelhante a biópsia, porém sem os riscos de complicações ou de implantes no trajeto da agulha^{18,19}. Assim, o CHC pode ter o seu

diagnóstico firmado baseado apenas em critérios de imagem, reservando a análise histológica apenas para lesões indeterminadas, prática que tem sido incorporada e recomendada por praticamente todas as diretrizes desde 2001^{13,14,16,20,21}.

Os critérios que definem o diagnóstico de CHC, seja pela TC ou pela RM, consistem em nódulo ou lesão infiltrativa maior que 1,0 cm, que apresente hipervascularização (maior densidade comparada ao parênquima hepático na fase arterial) e rápida desimpregnação, ou clareamento, ou “washout”, fenômeno observado na fase portal ou de equilíbrio (definido como menor densidade da lesão em comparação com parênquima hepático adjacente)²². Estes achados, quando presentes, são considerados típicos, com especificidade e valor preditivo positivo próximos de 100% e sensibilidade que pode alcançar 71%²³⁻²⁵. Ainda assim, segundo as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do câncer do fígado do Ministério da Saúde, no Brasil, para um nódulo com essas características vasculares do estudo dinâmico (TC ou RM) ser considerado como diagnóstico de CHC, ele deve ser maior que 2,0 cm²⁷.

Estes critérios diagnósticos não invasivos são válidos apenas para os pacientes com cirrose. Em outros cenários ou quando os métodos de diagnóstico por imagem falham em demonstrar esse perfil vascular, a biópsia percutânea pode auxiliar³.

Com o diagnóstico positivo para CHC, deve-se avaliar o tamanho, a localização e as demais características da lesão, permitindo assim definir em qual estágio está o tumor e qual é a melhor abordagem terapêutica.

A maior parte das instituições e diretrizes para CHC seguem recomendações desenvolvidas pelo Barcelona Clinic Liver Cancer Group (BCLC)^{3,26}. Nela os pacientes são divididos em 5 estágios (BCLC 0: muito precoce, BCLC A: precoce,

BCLC B: intermediário, BCLC C: avançado e BCLC D: terminal), cada um com uma sugestão de procedimentos diagnósticos e terapêuticos. As únicas possibilidades de cura para o CHC são ablação, ressecção ou transplante hepático, recomendadas para pacientes nos estágios 0 (muito precoce) ou A (precoce).

Para inclusão em lista de espera para transplante de fígado no Brasil os pacientes com CHC e cirrose devem obedecer ao critério de Milão²⁷. O critério de Milão discorre sobre o tamanho das lesões diagnosticadas como CHC estando dentro desses critérios lesões únicas de até cinco centímetros em seu maior diâmetro ou, se múltiplas, até três lesões de no máximo três centímetros em seu maior diâmetro, excluída a presença de infiltração vascular e metástases à distância²⁸.

Recentemente, entretanto, têm aumentado as evidências de que uma proporção significativa de pacientes com CHC avançado podem ser beneficiados com o transplante hepático²⁹. Tem sido observado que, além dos critérios de Milão, parâmetros de biologia tumoral, como invasão microvascular e grau histológico, têm impacto significativo no resultado do transplante³⁰⁻³².

Invasão vascular é classificada como microvascular (visível apenas na microscopia ótica) ou macroscópica (visível no exame patológico macroscópico)³³. Ambos os tipos indicam pior prognóstico, pois são vias nas quais o CHC acessa a circulação e possibilita metástase hepática ou sistêmica³⁴. Assim, CHC com invasão vascular frequentemente é multifocal e tem taxas de recorrência mais altas após ressecção, ablação e transplante^{35,36}. Fatores associados com invasão vascular incluem tumor de grandes dimensões e grau histológico avançado. O risco de recorrência é particularmente maior em pacientes com invasão macrovascular e, por

esta razão, esta é considerada contraindicação para ressecção cirúrgica ou transplante hepático³⁷.

Estudos recentes têm sugerido que a TC e RM podem ajudar, além do diagnóstico e estadiamento, a identificar características úteis para estimar o prognóstico dos pacientes com CHC³⁸⁻⁴⁰, principalmente relacionados a biologia tumoral (“biomarcadores radiológicos”). Essas características incluem pseudocápsula^{41,42}, padrão de vascularização^{38,39,43}, degeneração gordurosa⁴⁴ e intensidade de sinal nas imagens ponderadas em difusão da RM (DWI)⁴⁵, porém, nenhuma delas foi superior à invasão microvascular (IMV)⁴⁶.

A presença de IMV tem sido considerada o fator de risco independente mais significativo a afetar a sobrevida livre de doença após transplante hepático⁴⁶. Assim, a predição de IMV poderia permitir uma seleção mais apropriada de pacientes para o transplante hepático^{47,48}.

Entretanto, o diagnóstico de IMV é estabelecido apenas histologicamente, não sendo possível de ser realizado pelos métodos de diagnóstico por imagem⁴⁹.

Embora os métodos de diagnóstico por imagem tenham sido utilizados na tentativa de prever a IMV do CHC, a aplicação desses “biomarcadores radiológicos” como preditores prognósticos não foram definitivamente validados até o momento⁵⁰⁻⁵².

Assim, é necessário identificar e validar novos parâmetros que indiquem a agressividade do CHC, preferencialmente por um método utilizado rotineiramente nos pacientes que serão submetidos a transplantes ou ressecções hepáticas, como é a tomografia computadorizada.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Principal

O objetivo desse estudo foi determinar se os parâmetros quantitativos utilizados no estudo dinâmico por tomografia computadorizada do fígado podem ser considerados indicadores de agressividade do CHC.

2.2. Objetivos Específicos

Analisar o valor de dados quantitativos de hipervascularização arterial e “washout” da tomografia computadorizada de pacientes selecionados para transplante ou ressecções hepáticas em prever invasão microvascular do CHC.

Avaliar se há relação dos parâmetros tomográficos “diferença de atenuação”, “razão de atenuação” e “razão de *washout* relativo” com a presença ou ausência de invasão microvascular.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional analítico, caso-controle.

3.2. Local de Execução

O trabalho foi desenvolvido na Unidade de Transplante Hepático (UTH) do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Os exames de TC foram realizados e supervisionados pelo Serviço de Tomografia Computadorizada da Divisão de Imagem do HC-Unicamp.

As imagens da TC foram obtidas dos arquivos eletrônicos da instituição (PACS – Picture Archiving and Communication System - Sistema de Comunicação e Arquivamento de Imagens) e analisadas pelo investigador (Radiologista especialista em patologias abdominais com 11 anos de experiência) sem conhecimento dos resultados dos dados anatomopatológicos (modo cego).

Os exames anatomopatológicos foram realizados pelo Departamento de Anatomia Patológica do HC-Unicamp e analisados por patologista da área de fígado de modo cego. Os resultados dos laudos anatomopatológicos foram consultados através do “Portal de Sistemas” do HC-Unicamp (<http://vmsist3.hc.unicamp.br/portal/>).

3.3. Seleção dos Sujeitos

3.3.1. Critérios de Inclusão

Foram avaliadas as imagens de pacientes com CHC submetidos a transplante de fígado ou ressecção hepática na UTH-HC-Unicamp entre março de 2010 a novembro de 2017, que fizeram TC em até 6 meses antes da data do procedimento.

3.3.2. Critérios de exclusão

- Pacientes que não tinham TC com parâmetros técnicos adequados para análise de lesões focais hepáticas (fases pré-contraste, arterial, portal e de equilíbrio).
- Pacientes que não tinham descrição da presença ou ausência de invasão vascular microscópica nos estudos anatomopatológicos.
- Pacientes cujas localizações das lesões focais hepáticas identificadas na TC não tinham correspondência exata com as localizações das lesões descritas nos estudos anatomopatológicos.
- Pacientes submetidos a quimioembolização previamente à cirurgia.
- Nódulos com diagnóstico anatomopatológico de hepatocolangiocarcinoma.

3.3.3. População estudada

Foram avaliados 161 pacientes (238 nódulos) submetidos a transplante hepático ou ressecção hepática, de modo consecutivo. Destes, 125 pacientes (200 nódulos) preencheram os critérios e formaram a população de estudo.

3.4. Tomografia computadorizada – técnica

Todos os exames de TC realizados incluídos na amostra contemplaram rigorosamente critérios técnicos de qualidade das imagens. Foram realizados em aparelho com 16 (BrighSpeed 16, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) ou 64 canais de detectores (Aquillion 64, Toshiba Medical Systems, Tochigi, Japan), nas fases pré-contraste, arterial, portal e equilíbrio do fígado (estudo dinâmico).

Foram utilizados 120 ml (ou volume menor – 100 ml - em pacientes com menos de 70 kg) de meio de contraste venoso (Henetix 300 [Iobitridol, 300mg I/mL], Guerbet, Sulzbach, Germany ou Omnipaque 300 [Iioexol, 300mg I/mL], GE Healthcare, Amersham, UK) através de bomba injetora com fluxo de 4-5 ml/s, seguido de injeção de 40 ml de solução salina a 0,9%. Não foi utilizado meio de contraste via oral ou via retal.

Foram adquiridas imagens nas seguintes fases do meio de contraste:

- fase pré-contraste: obtidas imediatamente antes da injeção do meio de contraste venoso;
- fase arterial: obtidas por detecção automática, em até 15 segundos após o pico de concentração de contraste da aorta abdominal;
- fase portal: obtidas entre 60 e 80 segundos após o início da injeção do meio de contraste venoso;
- fase de equilíbrio: obtidas cerca de 180 segundos após o início da injeção do meio de contraste venoso.

Foram analisadas as imagens dos cortes axiais das TCs, reconstruídas com 3mm de espessura, de todas as fases do estudo dinâmico com meio de contraste venoso da TC.

3.5. Dados tomográficos analisados

Os seguintes dados tomográficos dos nódulos hepáticos foram analisados:

- localização do nódulo;
- tamanho do nódulo;
- atenuação média do nódulo nas fases pré-contraste, arterial, portal e equilíbrio;
- percepção visual (subjetiva) de hipervascularização arterial, “washout” (nas fases portal ou equilíbrio), pseudocápsula, gordura intralesional e invasão vascular macroscópica;

Além dos dados descritos acima, parâmetros quantitativos de hipervascularização arterial e “washout” dos nódulos foram calculados. Para isso, “Regiões de Interesse” (ROIs) foram circuladas manualmente nas lesões e em duas áreas de parênquima hepático adjacente às lesões, tanto nas imagens pré-contraste quanto nas fases arterial, portal e equilíbrio (figura 01). Os valores obtidos estavam em unidades Hounsfield (UH).

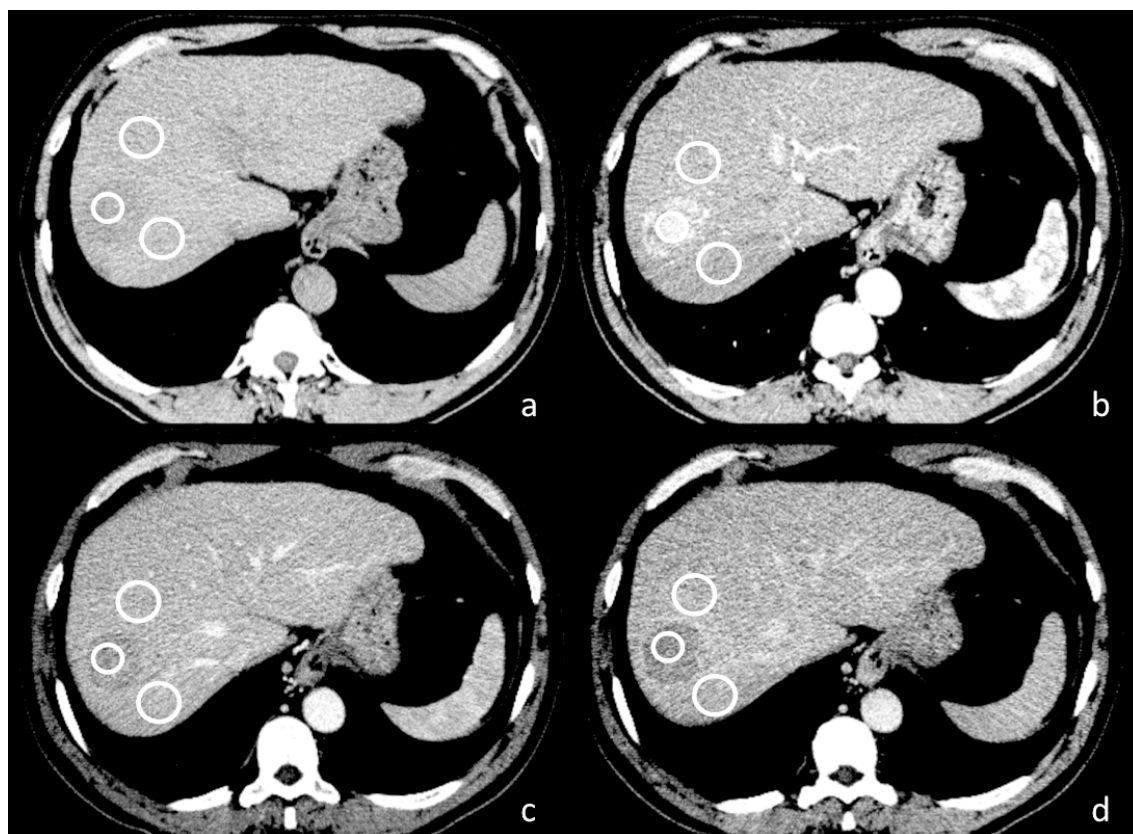


Figura 01: Carcinoma hepatocelular. Cortes axiais de TC pré-contraste (a) e nas fases arterial (b), portal (c) e de equilíbrio (d) com as ROIs posicionadas no nódulo e no parênquima adjacente.

Em nódulos heterogêneos, a área com hipervascularização arterial mais intensa foi considerada para análise, com medidas nas localizações correspondentes das demais fases. Houve cuidado para evitar vasos intratumorais, ductos biliares e artefatos.

Os seguintes parâmetros quantitativos foram calculados, baseados em relações dos valores obtidos com as medidas objetivas de densidades anteriormente descritas:

- Razão de atenuação (RA) na fase portal - RA_P : $RA_P = 100 \times (AM_P / AL_P)$, onde P = fase portal, AM = atenuação média do parênquima e AL = atenuação da lesão;

- Razão de atenuação (RA) na fase de equilíbrio - RA_E : $RA_E = 100 \times (AM_E / AL_E)$, onde E = fase de equilíbrio, AM = atenuação média do parênquima e AL = atenuação da lesão;
- Razão de “washout” relativo (RWR) na fase portal - RWR_P : $RWR_P = 100 \times (AL_A - AL_P) / AL_A$, onde A = fase arterial, P = fase portal e AL = atenuação da lesão;
- Razão de “washout” relativo (RWR) na fase de equilíbrio - RWR_E : $RWR_E = 100 \times (AL_A - AL_E) / AL_A$, onde A = fase arterial, E = fase de equilíbrio e AL = atenuação da lesão;
- Diferença de atenuação (DA): diferença entre a atenuação da lesão e a média da atenuação do parênquima adjacente; foi calculada em todas as fases do estudo dinâmico (arterial, portal e equilíbrio).

Estes parâmetros quantitativos tomográficos foram então comparados com a presença ou ausência de invasão microvascular nos estudos anatomopatológicos obtidos dos respectivos pacientes.

3.6. Aspecto éticos da pesquisa

O referido estudo foi submetido à Comissão de Ética em Pesquisa da FCM/Unicamp e aprovado (CAAE: 51741215.7.0000.5404; parecer número 1.377.774) – anexo 01.

Foram respeitadas as condições éticas pertinentes ao protocolo e seguidos rigorosamente os princípios enunciados na Declaração de Helsinque e do Ministério da Saúde do Brasil para pesquisa em seres humanos.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficou dispensado por se tratar de um estudo observacional, descritivo e retrospectivo, tratar-se de um estudo não

intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem influências na rotina do tratamento do participante de pesquisa, e consequentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos; que empregou apenas informações dos arquivos eletrônicos da instituição (PACS - Picture Archiving and Communication System - Sistema de Comunicação e Arquivamento de Imagens) e fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição sem de utilização de material biológico; além disso todos os dados foram manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes da pesquisa sendo que os resultados decorrentes do estudo foram apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes.

Além disso, no presente estudo, houve previsão de dificuldade no contato dos pacientes pesquisados pois alguns evoluíram a óbito em caso de malignidade.

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo se comprometeram, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS Nº466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

3.7. Análise estatística

A análise estatística foi realizada pelos membros da Comissão de Estatística da FCM-Unicamp.

Foi realizada análise descritiva com apresentação de tabelas de frequência das variáveis categóricas, com valores de frequência absoluta (n) e relativa (%), e medidas de posição e dispersão média, desvio padrão, valores mínimo e máximo e mediana, para as variáveis numéricas.

Para identificar parâmetros associados a invasão microvascular foi utilizada a análise de regressão logística univariada e múltipla.

Para determinação de valores de corte foi utilizada a curva ROC (Receiver Operator Characteristic) que expressa a relação entre a sensibilidade e especificidade de um determinado teste.

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi 5%.

O programa computacional utilizado foi SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 9.4., SAS Institute Inc, Cary, NC, USA.

4. RESULTADOS

4.1. Avaliação geral da população

A amostra analisada foi realizada retrospectivamente em 200 nódulos (125 pacientes submetidos a transplante hepático ou ressecção hepática) que tiveram confirmação histológica diagnóstica de CHC.

Dentre os 125 pacientes, 98 (78,4%) eram do sexo masculino e 27 (21,6%) do sexo feminino.

A mediana da idade foi de 59 anos (intervalo entre 36 e 81 anos).

Sessenta e nove (55,2%) pacientes tinham um nódulo e 56 (44,8%) tinham dois ou mais nódulos.

O tamanho médio dos nódulos foi de 3,0 cm (1,0-25,0 cm, mediana de 2,9).

A invasão microvascular foi encontrada em 77 (38,5%) CHCs na análise histológica.

Na análise tomográfica subjetiva, 179 (89,5%) CHCs apresentaram hipervascularização arterial, 127 (63,5%) tiveram “washout” detectado na fase portal e 194 (97,0%) tiveram “washout” detectado apenas na fase de equilíbrio.

4.2. Parâmetros tomográficos quantitativos

A análise descritiva dos parâmetros tomográficos quantitativos estudados e a comparação entre presença e a ausência de IMV encontram-se na tabela 1.

Tabela 1 – Análise descritiva e comparação entre presença ou não de invasão microvascular.

Invasão microvasc.	Variável	n	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor-p
Ausente	Tamanho	123	2,88	2,95	0,90	2,20	25,0	0,6811
	RA portal	123	115,89	26,42	66,32	113,79	222,97	0,6821
	RA equilíbrio	123	128,20	21,59	86,30	123,64	187,50	0,7767
	RWR portal	123	8,20	29,99	-153,85	12,79	57,95	0,3232
	RWR equilíbrio	123	26,31	24,12	-88,46	32,14	58,33	0,3864
	DA arterial	123	29,62	23,00	-25,00	31,00	76,00	0,3567
	DA portal	123	-8,39	15,82	-45,50	-10,50	33,00	0,7467
	DA equilíbrio	123	-14,81	9,23	-38,50	-14,00	10,00	0,8661
Presente	Tamanho	77	3,28	3,76	1,00	2,20	24,00	
	RA portal	77	114,70	25,00	64,89	113,70	232,93	
	RA equilíbrio	77	126,74	19,80	101,76	124,22	205,32	
	RWR portal	77	15,08	22,89	-84,85	18,68	59,18	
	RWR equilíbrio	77	31,45	17,66	-42,42	34,45	55,75	
	DA arterial	77	35,28	21,63	-31,50	33,50	109,00	
	DA portal	77	-8,56	15,04	-54,50	-11,00	46,00	
	DA equilíbrio	77	-14,56	8,62	-49,50	-14,50	1,50	

RA = Razão de atenuação; RWR = Razão de *washout* relativo; DA = Diferença de atenuação

Os resultados das regressões logísticas univariadas para estudo dos fatores que discriminam a IMV encontram-se na tabela 2. Nenhuma variável foi significativa ao nível de 5% para compor o modelo múltiplo.

Tabela 2 – Resultados das regressões logísticas univariadas para estudo dos fatores que discriminam a invasão microvascular.

Variável	Valor-p	OR	IC95%
Tamanho	0,4002	1,0276	0,9645; 1,0948
RA portal	0,2499	0,9949	0,9862; 1,0036
RA equilíbrio	0,7149	1,0019	0,9917; 1,0122
RWR portal	0,7444	0,9969	0,9783; 1,0158
RWR equilíbrio	0,7840	1,0022	0,9867; 1,0178
DA arterial	0,7487	1,0018	0,9909; 1,0127
DA portal	0,2434	0,9918	0,9781; 1,0056
DA equilíbrio	0,7975	1,0038	0,9753; 1,0330

RA = Razão de atenuação; RWR = Razão de *washout* relativo;
DA = Diferença de atenuação

Não houve diferença significativa do ponto de vista estatístico em todas as variáveis analisadas comparando-se os CHCs com IMV e os CHCs sem IMV (tabela 3).

Tabela 3: Análise comparativa dos parâmetros quantitativos dos padrões de realce dos nódulos com e sem invasão microvascular (IMV)

	sem IMV (n = 123)	IMV (n = 77)	p
Tamanho do tumor, cm (variação)	2,88 (1,0-25,0)	3,28 (1,0-24,0)	0.6811
RA portal	115,89	114,70	0.6821
RA equilíbrio	128,20	126,74	0.7767
RWR portal	8,20	15,08	0.3232
RWR equilíbrio	26,31	31,45	0.3864
DA arterial	29,62	35,28	0.3567
DA portal	-8,39	-8,56	0.7467
DA equilíbrio	-14,81	-14,56	0.8661

IMV = invasão microvascular; RA = Razão de atenuação; RWR = Razão de *washout* relativo; DA = Diferença de atenuação

Os gráficos 1 ao 8 demonstram as curvas ROC (*receiver operating characteristic*) dos parâmetros tomográficos para discriminar invasão microvascular.

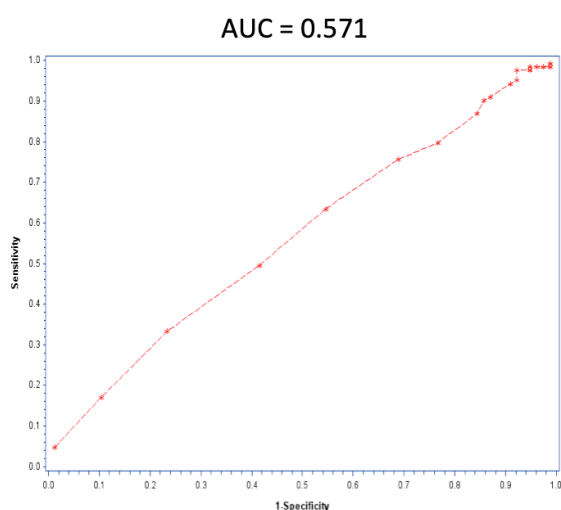


Gráfico 1 – Curva ROC analisando o tamanho do nódulo em relação a invasão microvascular.

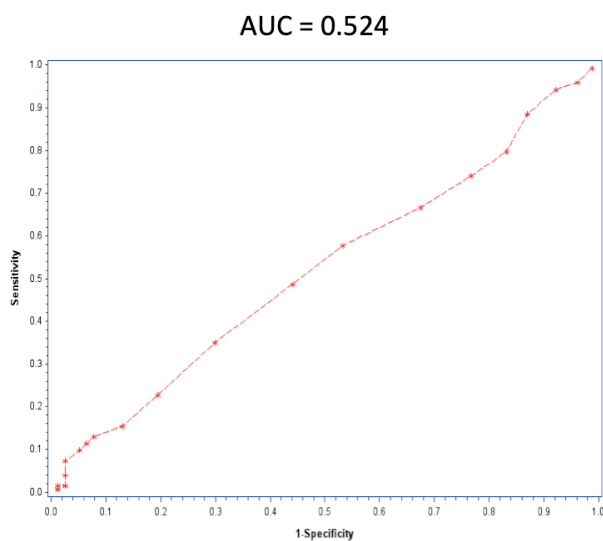


Gráfico 2 – Curva ROC analisando a “razão de atenuação” do nódulo na fase portal em relação a invasão microvascular.

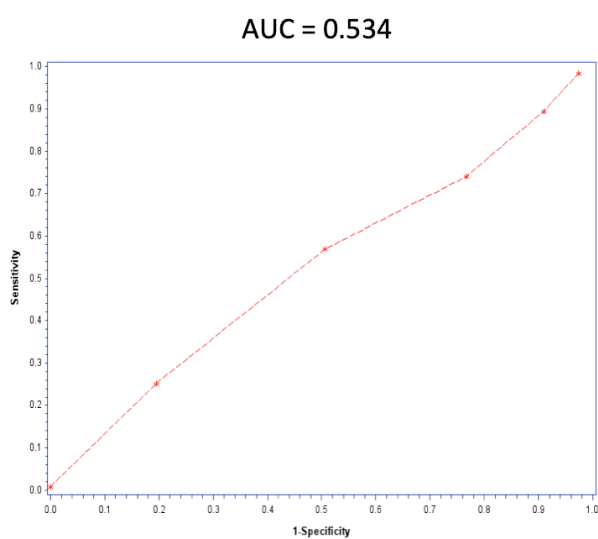


Gráfico 3 – Curva ROC analisando a “razão de atenuação” do nódulo na fase de equilíbrio em relação a invasão microvascular.

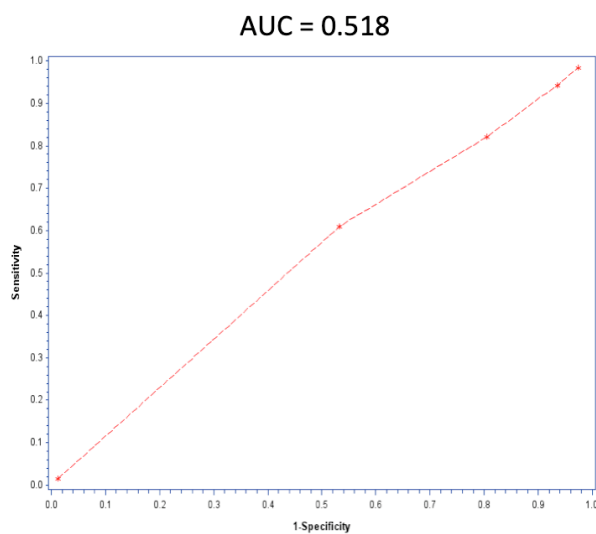


Gráfico 4 – Curva ROC analisando a “razão de *washout* relativo” do nódulo na fase portal em relação a invasão microvascular.

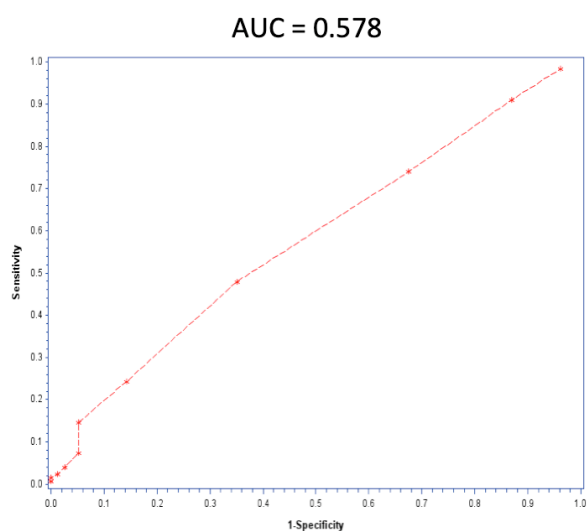


Gráfico 5 – Curva ROC analisando a “razão de *washout* relativo” do nódulo na fase de equilíbrio em relação a invasão microvascular.

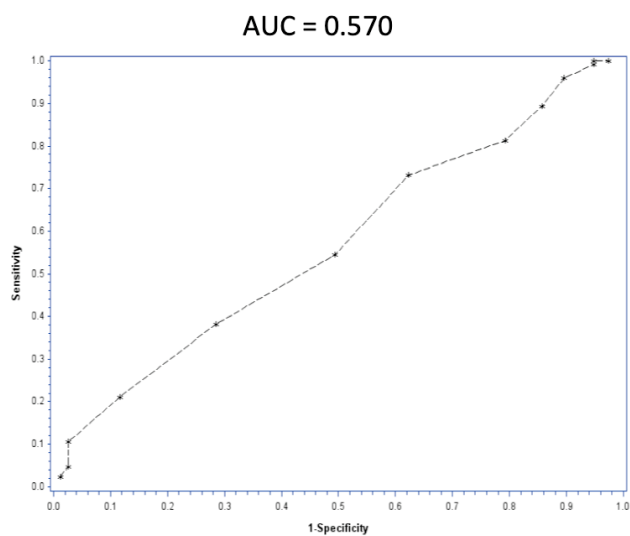


Gráfico 6 – Curva ROC analisando a “diferença de atenuação” do nódulo na fase arterial em relação a invasão microvascular.

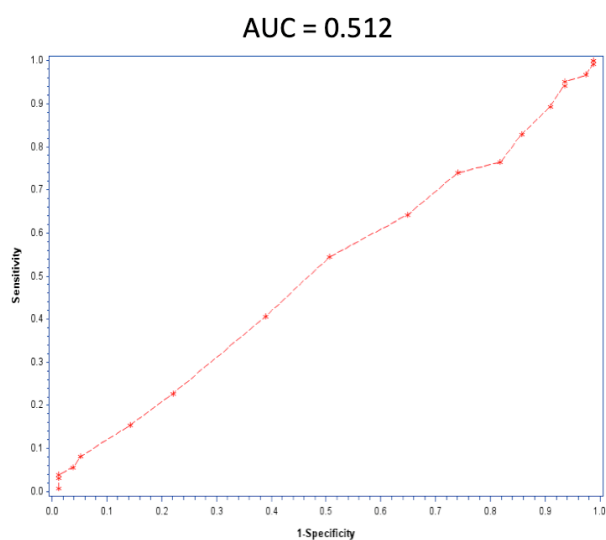


Gráfico 7 – Curva ROC analisando a “diferença de atenuação” do nódulo na fase portal em relação a invasão microvascular.

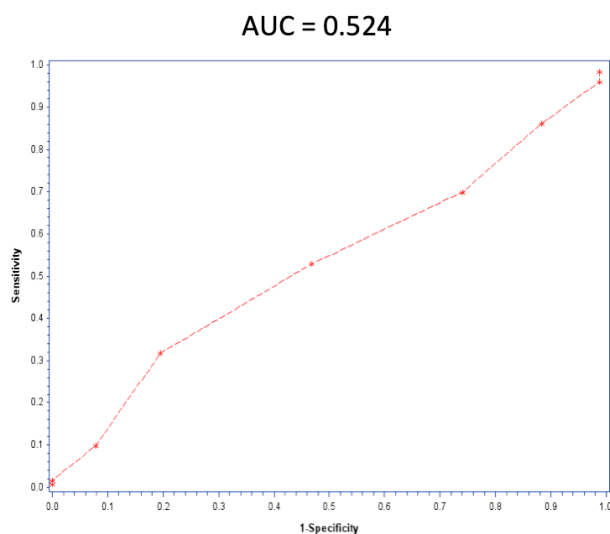


Gráfico 8 – Curva ROC analisando a “diferença de atenuação” do nódulo na fase de equilíbrio em relação a invasão microvascular.

O gráfico 9 demonstra a análise comparativa de todos os parâmetros quantitativos relacionados às características de realce dos CHCs com e sem invasão microvascular.

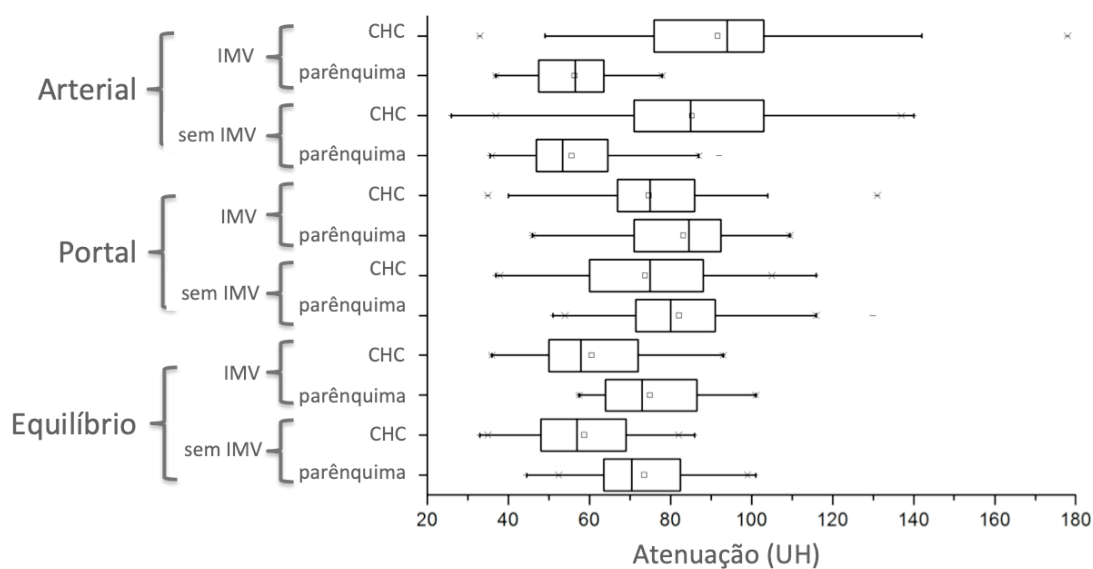


Gráfico 9: Demonstração da distribuição dos valores de atenuação em unidades Hounsfield (UH) do CHC com invasão microvascular (IMV) e sem invasão

microvascular (sem IMV) nas fases arterial, portal e de equilíbrio, usando-se box-plot como disposição gráfica.

5. DISCUSSÃO

A invasão microvascular é frequentemente descrita como o principal fator de risco para mau prognóstico do CHC em pacientes submetidos a transplante hepático ou ressecções hepáticas^{46,53-56}. Embora invasão de vasos de médio e grande calibre possam ser adequadamente diagnosticadas, a IMV está abaixo da resolução da imagem e não pode ser diretamente detectada com os métodos de imagem atuais.

A TC é um método relativamente simples, não invasivo e amplamente utilizado na rotina clínica em pacientes com CHC. Praticamente todos os pacientes que serão submetidos a transplante ou ressecções hepáticas são submetidos ao menos uma vez a este método.

Portanto, seria razoável ter biomarcadores obtidos por um método relativamente simples como a TC com estudo dinâmico pelo meio de contraste.

Neste estudo investigamos a correlação de parâmetros quantitativos com IMV em CHCs comprovados histologicamente. Através da análise estatística não foi demonstrada correlação dos parâmetros quantitativos tomográficos com a predição de IMV em pacientes com CHC submetidos a tratamento cirúrgico.

Embora a IMV no CHC seja um dos mais importantes preditores de recorrência e sobrevida após transplantes ou ressecções hepáticas, é difícil prever com os métodos de diagnóstico por imagem.

Muitos biomarcadores radiológicos tem sido descritos tentando prever IMV, alguns com resultados contraditórios e outros inconclusivos, como no nosso caso⁵⁷⁻⁵⁹.

Critérios morfológicos, como a presença de artérias intratumorais ou necrose tumoral foram relacionadas com IMV⁶⁰. Pawlik et al.⁶¹ demonstraram que as

dimensões do CHC (tumores maiores que 5,0 cm) deve ser considerado um fator de mau prognóstico devido a alta incidência de IMV. No nosso estudo não encontramos diferença significativa entre as dimensões dos CHCs com e sem IMV.

Chandarana et al.⁵⁰ descreveram relação entre multifocalidade e IMV, fator também não comprovado no nosso estudo.

Ausência de cápsula, descontinuidade ou irregularidade da cápsula foram fatores positivamente relacionados a IMV por Chou et al. e por Lim et al.^{62,63}, entretanto, Miyata et al.⁶⁴ demonstraram que a integridade, presença ou ausência da cápsula não estavam relacionadas a este fato.

A análise da perfusão pela TC (Perfusão-TC) é uma técnica que permite a análise de parâmetros de transporte de volume sanguíneo em um tecido, por uma unidade de tempo, que são processados através de *softwares*, permitindo trazer informações sobre a microcirculação hepática e tumoral⁶⁵. Diversos modelos analíticos são utilizados para quantificar a perfusão e permeabilidade tecidual, porém são muito variáveis dependendo do fabricante do tomógrafo e dos *softwares*⁶⁶. Entretanto, há dados contraditórios sobre a utilidade da Perfusão-TC para acessar a agressividade do CHC. Chen et al.⁶⁷ demonstraram haver correlação de parâmetros de densidade microvascular com a agressividade do CHC. Em contrapartida, Ippolito et al.⁶⁸ não encontraram correlação significativa da Perfusão-TC e o grau tumoral.

Alguns parâmetros funcionais da ressonância magnética (RM) também tem sido descritos como preditores neste grupo de pacientes. Xu et al.⁶⁹ demonstraram em seu estudo que CHCs com IMV tem valores de coeficientes aparentes de difusão (ADC) menores em comparação com aqueles que não tinham, com uma sensibilidade e especificidade de 66,7% e 78,6% respectivamente para CHCs

pequenos. Suh et al.⁷⁰ evidenciaram que valores de ADC tem sensibilidade de 93,5% e especificidade de 72,2% em predizer IMV.

Yang et al.⁷¹ propuseram um biomarcador baseado na difusão pela RM (DWI) e nas imagens ponderadas em T2, chamado “DWI/T2 mismatch”, e encontraram alta especificidade (95,6%), porém baixa sensibilidade (18,1%) para predição de IMV.

Kim et al.⁷² relataram que um halo de sinal hipointenso na fase hepatobiliar de um estudo com meio de contraste hepatoespecífico pela RM tem alta especificidade porém baixa sensibilidade em predizer IMV no CHC. Combinando este achado com um dos seguintes: realce arterial peritumoral ou margens irregulares, Lee et al.⁷³ encontraram especificidade superior a 90% para predizer IMV. Por outro lado, Kim et al.⁵⁸ demonstraram que a hipointensidade de sinal na fase hepatobiliar da RM com meio de contraste hepatoespecífico associou-se com baixa probabilidade de invasão microvascular.

Em uma metanálise recente, Hu et al.⁷⁴ demonstraram significativa associação entre características peritumorais avaliadas pelos métodos de imagem (TC e RM) e IMV, porém com baixa acurácia diagnóstica. Afirmam que o tecido peritumoral é o primeiro a ser afetado pela IMV, com os vasos comprometidos sendo o principal caminho de disseminação da doença para veias do sistema portal, originando metástases intra-hepáticas e extra-hepáticas.

A expressão de certos biomarcadores radiômicos, como análise textural, também tem sido proposta como possíveis preditores de IMV no CHC em estudos recentes utilizando a TC, porém novas pesquisas acerca desses biomarcadores são necessários para comprovações^{75,76}.

O método radiômico é uma nova técnica de pesquisa de dados objetivos com o auxílio de *softwares* de inteligência artificial que procuram extrair parâmetros

quantitativos avançados em alta produtividade, analisando milhões de dados. Estudos dessa área concluem que análises quantitativas de características por imagem de lesões neoplásicas relacionadas aos seus contornos, tamanho, dados de histograma e variações texturais definem parâmetros que podem estar associados a capacidade de predizer invasão microvascular, mas não podem ser detectados visualmente⁷⁷.

O nosso estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, a inerência de uma análise retrospectiva.

Outra limitação é que os nossos resultados dependem de onde os ROIs são desenhados, o que pode ser variável dependendo da habilidade de quem lê o exame.

Neste estudo não foram considerados dados das classificações de Child-Pugh e MELD (the Model for End-Stage Liver Disease), sistemas de avaliação clínica e laboratorial que incluem níveis albumina sérica, bilirrubina sérica, tempo de protrombina, ascite e encefalopatia (Child-Pugh) e bilirrubinas, creatinina e RNI (MELD). Eles estimam a sobrevida dos pacientes com cirrose hepática e tem sido adotados para alocação dos pacientes na fila de transplante hepático²⁷. Como podem estar associados a alterações da perfusão hepática e, portanto, interferir diretamente nos parâmetros do estudo dinâmico da TC estudados, esta é considerada uma limitação deste estudo.

Outra limitação é que não consideramos métodos que permitem avaliação objetiva da lesão e da sua heterogeneidade, como, por exemplo, análise textural.

Finalmente, no nosso estudo foi avaliada simplesmente presença ou ausência de IMV. Recentemente tem sido proposta categorização de diferentes graus de IMV baseados no número de vasos comprometidos³².

Possivelmente os resultados do nosso estudo não foram estatisticamente significantes por termos analisado apenas as características de vascularização das lesões, ainda que em todas as fases do estudo dinâmico e com dados quantitativos. Outras características morfológicas, incluindo a região peritumoral, poderiam trazer resultados positivos. Com o avanço recente dos estudos em radiômica, acreditamos que essa aplicação será útil em indicar a presença de invasão microvascular nos estudos de tomografia computadorizada e ressonância magnética pré-operatórios.

Portanto, os nossos resultados justificam a necessidade de mais estudos para avaliar a aplicabilidade de biomarcadores por imagem como indicadores de possível invasão microvascular. Como perspectivas futuras, trabalhos prospectivos neste campo utilizando parâmetros obtidos através de estudos funcionais, análise textural e outros “biomarcadores radiológicos”, seja por TC ou por RM, relacionado-os com o comportamento tumoral, podem ser úteis.

Com a evolução desses biomarcadores, os métodos de imagem poderão auxiliar não somente no diagnóstico e estadiamento, mas no planejamento terapêutico individualizado e otimizado do paciente com CHC.

6. CONCLUSÃO

A análise dos resultados obtidos neste estudo permitiu concluir que o método tem limitações em indicar a presença de invasão microvascular, demonstrando que os parâmetros quantitativos propostos não foram úteis para este fim.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer J Clin*. Forthcoming 2018.
2. Chagas A, Ferraz-Neto BH, Varaldo C, Marinho F, Carrilho FJ, Fernandes G, et al. White Paper - CARCINOMA HEPATOCELULAR NO BRASIL. 2018 Mar 29;1–19.
3. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*. 2018;391:1301–14.
4. London WT, McGlynn KA. Liver Cancer. In: *Cancer Epidemiology and Prevention*. Oxford University Press; 2018. pp. 763–86.
5. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA de. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics*. 2010;65(12):1285–90.
6. Kim G-A, Lee HC, Choe J, Kim MJ, Lee MJ, Chang H-S, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate. *Journal of Hepatology*. 2018 Jan 1;68(1):140–6.
7. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D, et al. Hepatocellular cancer: The impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *Journal of Hepatology*. 2014 Jan 1;60(1):110–7.
8. Kirstein MM, Vogel A. The Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis*. 2014;32(5):545–53.
9. Marengo A, Rosso C, Bugianesi E. Liver Cancer: Connections with Obesity, Fatty Liver, and Cirrhosis. *Annu Rev Med*. 2016 Jan 14;67(1):103–17.
10. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of Liver Diseases in the World. *Journal of Hepatology*. Forthcoming 2018.
11. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005 Nov;42(5):1208–36.
12. El-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2011 Sep 21;365(12):1118–27.
13. Kudo M, Matsui O, Izumi N, Iijima H, Kadoya M, Imai Y, et al. JSH Consensus-Based Clinical Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma: 2014 Update by the Liver Cancer Study Group of Japan. *Liver Cancer*. 2014;3(3-4):458–68.
14. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*.

2017 Dec 19;67(1):358–80.

15. Llovet JM, Ducreux M, Lencioni R, Di Bisceglie AM, Galle PR, Dufour JF, et al. Liver EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2012 Apr 1;56(4):908–43.
16. Omata M, Cheng A-L, Kokudo N, Kudo M, Lee J-M, Jia J, et al. Asia–Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatology International*. 2017 Jun 15;11(4):317–70.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 2600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o regulamento técnico do Sistema Nacional de Transplantes.
18. Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JAC, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2008 Oct 21;57(11):1592–6.
19. Levy I, Greig PD, Gallinger S, Langer B, Sherman M. Resection of Hepatocellular Carcinoma Without Preoperative Tumor Biopsy. *Annals of Surgery*. 2001 Jul 10; 234(2):206-9.
20. Wald C, Russo MW, Heimbach JK, Hussain HK, Pomfret EA, Bruix J. New OPTN/UNOS Policy for Liver Transplant Allocation: Standardization of Liver Imaging, Diagnosis, Classification, and Reporting of Hepatocellular Carcinoma. *Radiology*. 2013 Feb;266(2):376–82.
21. Arslanoglu A, Seyal AR, Sodagari F, Sahin A, Miller FH, Salem R, et al. Current Guidelines for the Diagnosis and Management of Hepatocellular Carcinoma: A Comparative Review. *American Journal of Roentgenology*. 2016 Nov;207(5):W88–W98.
22. American College of Radiology [internet]. Liver imaging reporting and data system version 2018 [updated 2018 Jul; accessed 2018 Oct 31]. Available from: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LIRADS>.
23. Leoni S, Piscaglia F, Golfieri R, Camaggi V, Vidili G, Pini P, et al. The Impact of Vascular and Nonvascular Findings on the Noninvasive Diagnosis of Small Hepatocellular Carcinoma Based on the EASL and AASLD Criteria. *Am J Gastroenterol*. Nature Publishing Group; 2009 Nov 24;105(3):599–609.
24. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2007 Dec 10;47(1):97–104.
25. Khalili K, Kim TK, Jang H-J, Haider MA, Khan L, Guindi M, et al. Optimization of imaging diagnosis of 1-2cm hepatocellular carcinoma: An analysis of diagnostic performance and resource utilization. *Journal of Hepatology*. 2011 Apr 1;54(4):723–8.
26. de Lope CR, Tremosini S, Forner A, Reig M, Bruix J. Management of HCC.

Journal of Hepatology. 2012 Jan 28;56:S75–S87.

27. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 602, de 26 de junho de 2012. Aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do câncer de fígado no adulto.
28. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar 14;334(11):693–9.
29. Roayaie S, Frischer JS, Emre SH, Fishbein TM, Sheiner PA, Sung M, et al. Long-Term Results With Multimodal Adjuvant Therapy and Liver Transplantation for the Treatment of Hepatocellular Carcinomas Larger Than 5 Centimeters. *Annals of Surgery*. 2002 Apr;235(4):533–9.
30. Jonas S. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology*. 2001 May;33(5):1080–6.
31. Benckert C, Jonas S, Thelen A, Spinelli A, Schumacher G, Heise M, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Prognostic Parameters. *Transplantation Proceedings*. 2005 May;37(4):1693–4.
32. Sumie S, Nakashima O, Okuda K, Kuromatsu R, Kawaguchi A, Nakano M, et al. The Significance of Classifying Microvascular Invasion in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2013 Nov 20;21(3):1002–9.
33. Pomfret EA, Washburn K, Wald C, Nalesnik MA, Douglas D, Russo M, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl*. 2010 Mar;16(3):262–78.
34. Zimmerman MA, Ghobrial RM, Tong MJ, Hiatt JR, Cameron AM, Hong J, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation: a review of preoperative and postoperative prognostic indicators. *Arch Surg*. 2008 Feb;143(2):182–8.
35. Shin WY, Suh K-S, Lee HW, Kim J, Kim T, Yi N-J, et al. Prognostic factors affecting survival after recurrence in adult living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2010 Feb 12;16(5):678–84.
36. Cha C, Fong Y, Jarnagin WR, Blumgart LH, DeMatteo RP. Predictors and patterns of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2003 Nov;197(5):753–8.
37. Llovet JM, Fuster J, Bruix J, of the Barcelona-Clinic Liver Cancer Group. The Barcelona approach: Diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2004;10(S2):S115–20.
38. Jeong HT, Kim M-J, Kim Y-E, Park YN, Choi GH, Choi JS. MRI features of hepatocellular carcinoma expressing progenitor cell markers. *Liver Int*. 2012 Sep 13;32(3):430–40.

39. Kierans AS, Leonardou P, Hayashi P, Brubaker LM, Elazzazi M, Shaikh F, et al. MRI findings of rapidly progressive hepatocellular carcinoma. *Magnetic Resonance Imaging*. 2010 Jul 1;28(6):790–6.
40. Woodall CE, Scoggins CR, Loehle J, Ravindra KV, McMasters KM, Martin RCG. Hepatic Imaging Characteristics Predict Overall Survival in Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2007 Aug 10;14(10):2824–30.
41. Lu DS, Siripongsakun S, Kyong Lee J, Wei SH, Cheng PM, Sabounchi S, et al. Complete tumor encapsulation on magnetic resonance imaging: A potentially useful imaging biomarker for better survival in solitary large hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2013 Mar 11;19(3):283–91.
42. Iguchi T, Aishima S, Sanefuji K, Fujita N, Sugimachi K, Gion T, et al. Both Fibrous Capsule Formation and Extracapsular Penetration Are Powerful Predictors of Poor Survival in Human Hepatocellular Carcinoma: A Histological Assessment of 365 Patients in Japan. *Ann Surg Oncol*. 2009 Jun 17;16(9):2539–46.
43. Kawamura Y, Ikeda K, Hirakawa M, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, et al. New classification of dynamic computed tomography images predictive of malignant characteristics of hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research*. 2010 Sep 28;40(10):1006–14.
44. Siripongsakun S, Lee JK, Raman SS, Tong MJ, Sayre J, Lu DS. MRI Detection of Intratumoral Fat in Hepatocellular Carcinoma: Potential Biomarker for a More Favorable Prognosis. *American Journal of Roentgenology*. 2012 Nov;199(5):1018–25.
45. Nakanishi M, Chuma M, Hige S, Omatsu T, Yokoo H, Nakanishi K, et al. Relationship Between Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging and Histological Tumor Grading of Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2011 Sep 17;19(4):1302–9.
46. Sumie S, Kuromatsu R, Okuda K, Ando E, Takata A, Fukushima N, et al. Microvascular Invasion in Patients with Hepatocellular Carcinoma and Its Predictable Clinicopathological Factors. *Ann Surg Oncol*. 2008 Mar 7;15(5):1375–82.
47. Shirabe K, Kajiyama K, Harimoto N, Masumoto H, Fukuya T, Ooya M, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma accompanied by microscopic portal vein invasion. *WJG*. 2009;15(21):2632–6.
48. Lim K-C, Chow PK-H, Allen JC, Chia G-S, Lim M, Cheow P-C, et al. Microvascular invasion is a better predictor of tumor recurrence and overall survival following surgical resection for hepatocellular carcinoma compared to the Milan criteria. *Annals of Surgery*. 2011 Jul;254(1):108–13.
49. Gouw ASH, Balabaud C, Kusano H, Todo S, Ichida T, Kojiro M. Markers for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: Where do we stand? *Liver Transpl*. 2011 Sep 26;17(S2):S72–S80.

50. Chandarana H, Robinson E, Hajdu CH, Drozhinin L, Babb JS, Taouli B. Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma: Is It Predictable With Pretransplant MRI? *American Journal of Roentgenology*. 2011 May;196(5):1083–9.
51. Kim H, Park M-S, Choi J-Y, Park YN, Kim M-J, Kim KS, et al. Can microvessel invasion of hepatocellular carcinoma be predicted by pre-operative MRI? *Eur Radiol*. 2009 Feb 27;19(7):1744–51.
52. Kim BK, Kim KA, An C, Yoo EJ, Park JY, Kim DY, et al. Prognostic role of magnetic resonance imaging vs. computed tomography for hepatocellular carcinoma undergoing chemoembolization. *Liver Int*. 2015 Jan 21;35(6):1722–30.
53. Agopian VG, Harlander-Locke M, Zarrimpar A, Kaldas FM, Farmer DG, Yersiz H, et al. A Novel Prognostic Nomogram Accurately Predicts Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation: Analysis of 865 Consecutive Liver Transplant Recipients. *J Am Coll Surg*. 2015 Apr 1;220(4):416–27.
54. Iguchi T, Shirabe K, Aishima S, Wang H, Fujita N, Ninomiya M, et al. New Pathologic Stratification of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma. *Transplantation*. 2015 Jun;99(6):1236–42.
55. Liu J, Zhu Q, Li Y, Qiao G-L, Xu C, Guo D-L, et al. Microvascular invasion and positive HB e antigen are associated with poorer survival after hepatectomy of early hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort study. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2018 Sep 1;42(4):330–8.
56. Cheng Z, Yang P, Qu S, Zhou J, Yang J, Yang X, et al. Risk factors and management for early and late intrahepatic recurrence of solitary hepatocellular carcinoma after curative resection. *HPB*. 2015 May;17(5):422–7.
57. Witjes CDM, Willemsen FEJA, Verheij J, van der Veer SJ, Hansen BE, Verhoef C, et al. Histological differentiation grade and microvascular invasion of hepatocellular carcinoma predicted by dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2012 Apr 24;36(3):641–7.
58. Kim JY, Kim M-J, Kim KA, Jeong HT, Park YN. Hyperintense HCC on hepatobiliary phase images of gadoxetic acid-enhanced MRI: Correlation with clinical and pathological features. *European Journal of Radiology*. 2012 Dec 1;81(12):3877–82.
59. Zhao WC, Fan LF, Yang N, Zhang HB, Chen BD, Yang GS. Preoperative predictors of microvascular invasion in multinodular hepatocellular carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology*. 2013 Aug 1;39(8):858–64.
60. banerjee S, Wang DS, Kim HJ, Sirlin CB, Chan MG, Korn RL, et al. A computed tomography radiogenomic biomarker predicts microvascular invasion and clinical outcomes in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2015 Jul 1;62(3):792–800.

61. Pawlik TM, Delman KA, Vauthey J-N, Nagorney DM, Ng IO-L, Ikai I, et al. Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade: Implications for selection of surgical treatment for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2005;11(9):1086–92.
62. Chou C-T, Chen R-C, Lin W-C, Ko C-J, Chen C-B, Chen Y-L. Prediction of Microvascular Invasion of Hepatocellular Carcinoma: Preoperative CT and Histopathologic Correlation. *American Journal of Roentgenology.* 2014 Sep;203(3):W253–9.
63. Lim JH, Choi D, Park CK, Lee WJ, Lim HK. Encapsulated hepatocellular carcinoma: CT-pathologic correlations. *Eur Radiol.* 2006 Mar 18;16(10):2326–33.
64. Miyata R, Tanimoto A, Wakabayashi G, Shimazu M, Nakatsuka S, Mukai M, et al. Accuracy of preoperative prediction of microinvasion of portal vein in hepatocellular carcinoma using superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging and computed tomography during hepatic angiography. *J Gastroenterol.* 2006 Nov 9;41(10):987–95.
65. Kim SH, Kayama A, Willmann JK. CT Perfusion of the Liver: Principles and Applications in Oncology. *Radiology.* 2014 Jul 24;272(2):322-44.
66. Miles KA, Lee T-Y, Goh V, Klotz E, Cuenod C, Bisdas S, et al. Current status and guidelines for the assessment of tumour vascular support with dynamic contrast-enhanced computed tomography. *Eur Radiol.* 2012 Feb 26;22(7):1430-41.
67. Chen WX, Min PQ, Song B, Xiao BL, Liu Y, Ge YH. Single-level dynamic spiral CT of hepatocellular carcinoma: correlation between imaging features and density of tumor microvessels. *World J Gastroenterol.* 2004 Jan 10;10(1):67-72.
68. Ippolito D, Capraro C, Casiraghi A, Cestari C, Sironi S. Quantitative assessment of tumour associated neovascularisation in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: role of dynamic-CT perfusion imaging. *Eur Radiol.* 2012 Apr 10;22(4):803-11.
69. Xu P, Zeng M, Liu K, Shan Y, Xu C, Lin J. Microvascular invasion in small hepatocellular carcinoma: Is it predictable with preoperative diffusion-weighted imaging? *J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Jan 27;29(2):330–6.
70. Suh YJ, Kim M-J, Choi J-Y, Park M-S, Kim KW. Preoperative prediction of the microvascular invasion of hepatocellular carcinoma with diffusion-weighted imaging. *Liver Transpl.* 2012 Oct 14;18(10):1171–8.
71. Yang C, Wang H, Sheng R, Ji Y, Rao S, Zeng M. Microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: is it predictable with a new, preoperative application of diffusion-weighted imaging? *Journal of Clinical Imaging.* 2017 Jan 2;41(C):101–5.
72. Kim KA, Kim M-J, Jeon HM, Kim KS, Choi JS, Ahn SH, et al. Prediction of

- microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: Usefulness of peritumoral hypointensity seen on gadoxetate disodium-enhanced hepatobiliary phase images. *J Magn Reson Imaging*. 2011 Nov 8;35(3):629–34.
73. Lee S, Kim SH, Lee JE, Sinn DH, Park CK. Preoperative gadoxetic acid-enhanced MRI for predicting microvascular invasion in patients with single hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2017 Sep 1;67(3):526–34.
 74. Hu H-T, Shen S-L, Wang Z, Shan Q-Y, Huang X-W, Zheng Q, et al. Peritumoral tissue on preoperative imaging reveals microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Abdom Radiol*; 2018 May 30;43(12):3324-30.
 75. Zhou Y, He L, Huang Y, Chen S, Wu P, Ye W, et al. CT-based radiomics signature: a potential biomarker for preoperative prediction of early recurrence in hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol*. 2017 Feb 7;42(6):1695–704.
 76. Ahn SJ, Kim JH, Park SJ, Kim ST, Han JK. Hepatocellular carcinoma: preoperative gadoxetic acid-enhanced MR imaging can predict early recurrence after curative resection using image features and texture analysis. *Abdom Radiol*. Forthcoming 2018.
 77. Yip SS, Aerts HJ. Applications and limitations of radiomics. *Phys Med Biol*. 2016 Jun 7; 61(13):R150–R166.

**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Medidas Quantitativas de Hipervascularização Arterial e "Washout" em Tomografia Computadorizada como Preditores de Invasão Microvascular e Grau Histológico do Carcinoma Hepatocelular em Transplantes Hepáticos

Pesquisador: Daniel Lahan Martins

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 51741215.7.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.377.774

Apresentação do Projeto:

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a 3a. causa de morte relacionada a câncer no mundo, sendo a cirrose seu mais importante fator de risco. Em pacientes com cirrose e CHC, o transplante hepático é um tratamento que possibilita a cura não só da neoplasia, mas também da doença hepática crônica. Aproximadamente 20% desses pacientes tem recidiva do CHC pós-transplante e a invasão vascular (tanto microvascular como macrovascular) é um dos fatores mais significativos para a sua ocorrência. A tomografia computadorizada com múltiplos detectores (TC) permite e é amplamente utilizada no diagnóstico de invasão vascular macroscópica, porém é difícil prever invasão microvascular por este método. Embora alguns estudos tenham tentado demonstrar características pelos métodos diagnósticos por imagem que possam prever invasão microvascular do CHC, ainda há controvérsias a respeito do valor preditivo das características por imagem em identificar a invasão microvascular. O objetivo deste estudo é avaliar se dados quantitativos de hipervascularização arterial e "washout" obtidos em exames de TC podem prever invasão microvascular em pacientes com CHC submetidos a transplante hepático. Serão estudadas retrospectivamente TC de todos os pacientes com diagnóstico de CHC submetidos a transplante hepático de março de 2010 a setembro de 2015 no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC - Unicamp), com ênfase aos dados quantitativos de hipervascularização arterial e

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.377.774

“washout”, comparando com positividade de invasão microvascular e com o grau histológico dos laudos de exames anatomopatológicos dos respectivos pacientes. A hipótese, no presente estudo, é que dados quantitativos obtidos na TC possam prever invasão microvascular e grau histológico do CHC e, portanto, auxiliar na avaliação do prognóstico de pacientes submetidos a transplantes hepáticos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O objetivo desse estudo retrospectivo é determinar se os parâmetros quantitativos utilizados na TC aumentam a acurácia do método na determinação da agressividade do CHC.

Objetivo Secundário:

Analisar o valor de dados quantitativos de hipervascularização arterial e “washout” da TC em prever parâmetros de agressividade do CHC em pacientes submetidos a transplante hepático.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

De acordo com o pesquisador não há riscos previsíveis; Estudo retrospectivo; os exames de TC e anatomopatológicos realizados que serão incluídos neste estudo fizeram parte da avaliação de rotina habitual dos pacientes com CHC submetidos a transplante hepático no HC-Unicamp.

Benefícios:

O pesquisador espera contribuir na melhor definição do papel da TC na avaliação do CHC, especialmente naqueles pacientes que estão em condições de serem submetidos a transplante hepático, de maneira que o método possa informar critérios que permitam reduzir as taxas de recidiva tumoral.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto de mestrado intitulado “Medidas Quantitativas de Hipervascularização Arterial e “Washout” em Tomografia Computadorizada como Preditores de Invasão Microvascular e Grau Histológico do Carcinoma Hepatocelular em Transplantes Hepáticos” a ser desenvolvido pelo pesquisador Daniel Lahan Martins, sob orientação dos professores Prof. Dra. Elaine Cristina de Ataíde, Prof. Dra. Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin e Prof. Dr. Nelson Marcio Gomes Caserta. De acordo com as informações básicas do projeto, a pesquisa foi enquadrada na área Ciências da Saúde. A instituição proponente é o Hospital das Clínicas da UNICAMP. O cronograma de estudo apresentado tem início em 04 de janeiro de 2016, com término em 15 de dezembro de 2017. Trata-se de estudo retrospectivo, que será realizado através da análise de dados obtidos dos

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.377.774

arquivos eletrônicos da instituição (PACS - Picture Archiving and Communication System - Sistema de Comunicação e Arquivamento de Imagens) e análise dos laudos anatomopatológicos já realizados por fazer parte da rotina habitual dos pacientes com CHC submetidos a transplante hepático no HC-Unicamp. Serão incluídos no estudo os resultados de 100 Pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) submetidos a transplante de fígado na UTH-HC-Unicamp entre março de 2010 a setembro de 2015, que fizeram TC em até 6 meses antes da data do transplante. O critério de exclusão são: 1) pacientes que não tenham TC com parâmetros técnicos adequados para análise de lesões focais hepáticas (fases pré-contraste, arterial, portal e de equilíbrio); 2) Pacientes com TC realizadas antes de 6 meses do transplante hepático; 3) Pacientes que não tenham descrição da presença ou ausência de invasão vascular microscópica e grau histológico nos estudos anatomopatológicos dos fígados explantes; 4) Pacientes cujas localizações das lesões focais hepáticas identificadas na TC não tenham correspondência exata com as localizações das lesões descritas nos estudos anatomopatológicos. Os dados serão digitados em programa específico para avaliação estatística (SPSS) e analisados em conjunto com o Serviço de Bioestatística da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. Os pesquisadores esperam contribuir na melhor definição do papel da TC na avaliação do CHC, especialmente naqueles pacientes que estão em condições de serem submetidos a transplante hepático, de maneira que o método possa informar critérios que permitam reduzir as taxas de recidiva tumoral. Como trata-se de um estudo retrospectivo, o pesquisador solicita a dispensa do TCLE

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados: 1) projeto de pesquisa (Projeto_de_Pesquisa_finalizado.pdf); 2) folha de rosto, devidamente preenchida, datada e assinada pela diretora da unidade na qual a pesquisadora tem vínculo (folha_de_rosto_assinada.pdf)

Recomendações:

Por favor, atualize as informações incluídas no site Plataforma Brasil seguindo as recomendações abaixo:

- 1- Toda pesquisa apresenta custos, incluir os itens no orçamento financeiro detalhado
- 2- Toda pesquisa oferece em seres humanos oferece algum tipo de risco. Caso não seja possível estima-lo, afirmar que não há riscos previsíveis

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considero a proposta adequada para desenvolvimento com seres humanos.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.377.774

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.
- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, “cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.377.774

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_613446.pdf	06/12/2015 22:02:37		Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rostoassinada.pdf	06/12/2015 22:01:35	Daniel Lahan Martins	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa_finalizado.pdf	22/11/2015 11:50:04	Daniel Lahan Martins	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 21 de Dezembro de 2015

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br